

# Nové trendy v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Mária Bakošová<sup>1,2</sup>, Hana Poloczková<sup>1,2</sup>, Tomáš Honek<sup>1,2</sup>, Anna Chaloupka<sup>1,2</sup>, Jan Krejčí<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. interní kardiologická klinika, Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je dědičné onemocnění srdce charakterizované zesílením svaloviny levé komory, které nelze vysvětlit hemodynamickým zatížením. Prevalence HKMP se odhaduje na 1 : 500, onemocnění má obecně dobrou prognózu, ale může vést k závažným komplikacím od dušnosti, arytmií, synkop přes srdeční selhání až k náhlé srdeční smrti. Dnešní pokrok v zobrazovacích metodách umožňuje identifikaci jednotlivých fenokopí HKMP ke správnému zacílení terapie. Toto sdělení se převážně zaměřuje na sarkomerickou HKMP, kde je nově průlomem v léčbě zařazení inhibitoru srdečního myozinu mavacamtenu do terapeutického algoritmu. Okrajově je prostor věnován diagnostice a terapii dalších fenokopí HKMP. Management těchto onemocnění vyžaduje multidisciplinární přístup ve specializovaných centrech k přesnému zacílení terapie.

**Klíčová slova:** hypertrofická kardiomyopatie, hypertrofie, obstrukce LVOT, mavacamten, náhlá srdeční smrt.

## New trends in the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an inherited heart disease characterized by thickening of the left ventricular musculature that cannot be explained by hemodynamic load. The prevalence of HCM is estimated to be 1:500, the disease has a good prognosis in general, but can lead to serious complications from dyspnea, arrhythmias, syncope to heart failure and sudden cardiac death. Today's progress in imaging techniques allows the identification of individual phenocopies of HCM to target therapy properly. This paper mainly focuses on sarcomeric HCM, where a recent breakthrough in treatment is the inclusion of the cardiac myosin inhibitor mavacamten in the therapeutic algorithm. Marginal attention is given to the diagnosis and therapy of other phenocopies of HCM. Management of these diseases requires a multidisciplinary approach in specialized centers to target therapy precisely.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, hypertrophy, LVOT obstruction, mavacamten, sudden cardiac death.

## Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění charakterizované zesílením svaloviny v jakémkoli segmentu levé komory srdeční, které nelze vysvětlit pouze hemodynamickým zatížením, například vlivem arteriální hypertenze, chlopenní vady nebo vrozené srdeční vady (1). Je nejčastějším dědičným onemocněním srdce s nejčastěji udávanou prevalencí v populaci kolem 1 : 500. Narozdíl od minulosti je dnes HKMP pokládána za onemocnění s obecně příznivou prognózou (2). Nicméně je nezbytné pečlivě identifikovat jedince se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. Nejčastěji je familiární HKMP způsobena

mutacemi genů pro proteiny srdeční sarkomery, vzácnější jsou nesarkomerické HKMP – většinou jde o klinické manifestace metabolických, neuromuskulárních, mitochondriálních poruch či genetických syndromů. Důležité místo patří infiltrativním onemocněním, především srdečním amyloidózám.

Za diagnostickou tloušťku stěny levé komory (LK) je považována hodnota  $\geq 15$  mm; v některých případech (např. pozitivní rodinné anamnézy, přítomnosti příčinné mutace) se za dolní hranici považuje 13–14 mm. Na základě lokalizace hypertrofie a tvaru dutiny levé komory rozlišujeme různé morfologické fenotypy HKMP.

MUDr. Mária Bakošová

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně  
[maria.bakosova@fnusa.cz](mailto:maria.bakosova@fnusa.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):93-102

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025

Článek přijat po recenzích: 18. 2. 2025

V současnosti je dostupná široká škála diagnostických metod k podrobnému určení jednotlivých příčin HKMP, což významně rozšiřuje možnosti cílené terapie.

## Etiologie a patogeneze

### Sarkomerická HKMP

Familiární sarkomerická HKMP je geneticky heterogenní onemocnění, které se obvykle dědí autozomálně dominantně a postihuje geny kódující sarkomerické proteiny. Přítomnost příčinných mutací nejčastěji potvrzujeme u mladších pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, u starších je pravděpodobnost záchytu nižší.

Mikroskopicky se porucha manifestuje neuspořádaností, tzv. „disarray“ myocytů, což je dezorganizace a ztráta normálního paralelního uspořádání svalových buněk, přítomnost různých tvarů a velikosti myocytů. Charakteristická je také přítomnost intersticiální a perivaskulární fibrózy (3). Asi u 30 % pacientů s hypertrofií LK bývá postižena i pravá komora (PK), byť výraznější hypertrofie volné stěny PK je častější u střádavých a infiltrativních onemocnění myokardu (4).

Důsledkem septální hypertrofie, hyperkontrakility a abnormální konfigurace mitrální chlopně dochází asi ve 30 % případů ke klidové obstrukci výtokového traktu LK, u další třetiny pacientů lze tuto obstrukci vyvolat zátěží (5). Dále se vyskytuje abnormální ztlustění médií srdečních tepen, které se podílí na vzniku nepoměru mezi hypertrofickým myokardem a jeho výživou, což může vést k ischemizaci myokardu. Tu podporuje i útlak subendokardiálních oblastí myokardu daný vysokým intrakavitálním tlakem zejména u nemocných s obstrukční formou HKMP. Dalším projevem HKMP je zvýšený výskyt arytmií. HKMP je onemocněním charakterizovaným rozvojem diastolické a v terminálních stádiích i systolické dysfunkce levé komory. Existují také prognosticky nepříznivé případy, kde je terminální fáze HKMP spojena s těžkou diastolickou dysfunkcí levé komory ústící do obrazu restriktivní kardiomyopatie (6).

### Nesarkomerické fenokopie HKMP

Nelze opomenout tzv. fenokopie HKMP – celou řadu geneticky podmíněných, ale i nefamiliárních onemocnění a syndromů, kde je často myokardiální manifestace jednou ze součástí konkrétního syndromu postihujícího i jiné systémy. Podkladem ztlustění stěny tady není hypertrofie myocytů, ale ukládání metabolických substrátů intracelulárně (glykogenózy, lysozomální choroby), abnormální počet a dysfunkce mitochondrií a fibróza (mitochondriopatie) či infiltrace do intersticia (amyloidózy). Podrobný popis syndromických a metabolických kardiomyopatií přesahuje rámec tohoto sdělení, proto zde zmíníme pouze základní informace.

### Familiární fenokopie HKMP

Nejčastější familiární fenokopii HKMP je Anderson-Fabryho choroba (FCH), střádavé X-vázané onemocnění způsobené mutací v genu kódujícím  $\alpha$ -galaktozidázu A (AGALA). Deficit AGALA způsobuje intralysozomální hromadění neutrálních glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu, v různých tkáních, což vede k jejich strukturálnímu a funkčnímu poškození. Tento stav se vyskytuje přibližně

v 1 : 40 000 případů. Postižení orgánů se rozvíjí s věkem, přičemž nejvíce jsou postiženy periferní a centrální nervový systém, kůže, oči, ledviny, gastrointestinální trakt a srdce.

RASopatie vznikají v důsledku mutací v genech RAS-MAPK kaskády, nejznámější je syndrom Noonanové. Mezi klinické příznaky patří hypertrofie levé komory již v dětství, stenóza pulmonální chlopně, zpoždění v růstu, atypické rysy obličeje a hluchota. V léčbě se uplatňují betablokátory nebo kalciové blokátory a chirurgická plastika pulmonální chlopně.

Friedreichova ataxie je geneticky podmíněna autozomálně recesivními mutacemi FXN genu. Projevu se progresivní ataxií (nekoordinovanými pohyby) končetin a je spojena s hypertrofickou kardiomyopatií s progresí do dilatace a srdečního selhání, diabetem mellitem, ortopedickými abnormalitami. Průlomem v terapii je nově schválen omaveloxolon, který zlepšuje funkci mitochondrií, čímž cílí přímo na mechanismus onemocnění.

Pompeho choroba je nejčastější glykogenózou, podkladem je mutace genu pro enzym  $\alpha$ -glukosidázu (GAA), dochází k akumulaci glykogenu ve tkáních. Projevu se svalovou slabostí, zhoršením jaterních funkcí a hepatomegalií, zkrácením PQ intervalu na EKG.

Danonova choroba je způsobena mutacemi genu LAMP2, což způsobuje dysfunkci lysozomů s narušením systému autofagie. Nejčastěji se projevuje již od raného dětství pod obrazem extrémní hypertrofie levé komory. Dalšími znaky jsou poruchy intelektu, svalová slabost, zvýšení sérové kreatinkinázy, obraz preexcitace na EKG. Jde o X-vázané onemocnění, fenotyp je silně vyjádřen u mužů, kde onemocnění vede rychle k terminálnímu srdečnímu selhání, již během 2.–3. dekády života. U žen se projevy onemocnění manifestují méně výrazně a později. Vzhledem k rychlé progresi a vážné prognóze by měli být nemocní s touto diagnózou časně konzultováni v transplantačních centrech.

PRKAG2 syndrom je způsoben mutací genu pro podjednotku proteinkinázy aktivované AMP. Toto autozomálně dominantní onemocnění je provázeno komorovou preexcitací, supraventrikulárními arytmiemi, srdeční hypertrofií a svalovou slabostí. Často dochází ke chronotropní inkompetenci a pokročilým srdečním blokádám, onemocnění může vést k pokročilému srdečnímu selhání a maligním komorovým arytmiím (7).

### Amyloidózy

Významné místo mezi fenokopii HKMP zastupují amyloidózy, převážně systémová infiltrativní onemocnění, kde dochází k ukládání amyloidních fibril extracelulárně v různých tkáních a orgánech. Téměř vždy se amyloid ukládá i v myokardu, přičemž dochází ke snížení poddajnosti stěn, restriktivnímu plnění a rozvoji obrazu hypertrofie na zobrazovacích metodách.

Tato onemocnění kdysi považovaná za vzácná se nyní díky pokrokům v neinvazivní diagnostice pokládají za relativně častá. Transthyretinovou amyloidózu lze identifikovat až u 15 % pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (8).

Podle prekursorového proteinu tvořícího amyloid rozlišujeme dva základní typy amyloidóz postihujících myokard. Při prvním z nich je amyloid tvořen lehkými řetězci imunoglobulinů (AL amyloidóza) a v druhém případě je prekursorovou bílkovinou transthyretin (TTR amyloidóza).

AL amyloidóza je primárně hematologické onemocnění, kde jsou nadbytečně produkovány lehké řetězce imunoglobulinů  $\kappa$  nebo  $\lambda$

nadměrně proliferujícími plazmatickými buňkami, postižené mohou být jakékoliv orgány, nejčastěji srdce a ledviny.

TTR amyloidóza je způsobena ukládáním transthyretinu, proteinu pro transport thyroxinu a retinol vázacího proteinu. TTR amyloidóza má dvě formy – získanou a dědičnou. Nejčastějším typem je získaná, tzv. divoká forma „wild type“ (wtATTR), postihuje především muže starší 60 let. Méně častým typem je v našem regionu familiární neboli variantní forma (vATTR), kde je přítomna mutace v genu pro transthyretin. Tento podtyp je většinou doprovázen neurologickým postižením, které dokonce klinickému obrazu může dominovat.

Vzácnou je sekundární (AA) amyloidóza způsobená depozity sérového amyloidu A při chronických zánětlivých onemocněních, u této formy je myokard postižen zcela výjimečně (9).

## Diagnostika

### Klinický obraz

U HKMP se setkáváme jak s pacienty zcela asymptomatickými, tak s pacienty, kteří vykazují nejzávažnější projevy jako pokročilé srdeční selhání, synkopa či náhlá srdeční smrt (NSS). Podkladem synkop může být obstrukce výtokového traktu levé komory nebo maligní arytmie. Nejběžnějšími symptomy jsou námahová dušnost a nevykonnost jako projevy diastolické dysfunkce a často i nitrokomorové obstrukce, mnohdy jsou přítomné námahové bolesti na hrudi vznikající ischemií při mikrovaskulárním postižení, případně útlakem koronárních tepen hypertrofickým myokardem. Palpitace se vyskytují při často přítomné fibrilaci síní. U části pacientů dojde k progresi onemocnění s poklesem ejekční frakce levé komory a projevům systolického srdečního selhání (10).

Vzhledem k odlišné etiologii, patofyziologii, prognóze a možnostem specifické léčby je třeba od sarkomerické HKMP odlišovat její fenokopie. Symptomy často vyplývají z multiorgánového postižení. Například časnými příznaky Anderson-Fabryho choroby jsou zejména neuropatické bolesti, angiokeratomy, opacity rohovky (*cornea verticillata*) a trávící potíže, později renální a srdeční selhání (11). U amyloidózy se příznaky liší dle typu – u AL amyloidózy dominuje kromě kardiálního postižení renální selhání s proteinurií, specifickým znakem bývá časté tvoření hematomů, a to i periorbitálně – tzv. „raccoon eyes“ a makroglosie (12). Na wtATTR je vhodné pomyslet při tzv. „vyléčené hypertenzi“, často ji předchází syndrom karpálního tunelu, ruptura šlachy bicepsu, stenóza páteřního kanálu. Pro oba typy amyloidózy je společná polyneuropatie a autonomní dysfunkce (13). U syndromických postižení se setkáváme s celou řadou neurologických příznaků, poruch intelektu, svalovými potížemi, poruchami zraku a kožními projevy.

### Diferenciální diagnostika

HKMP a její fenokopie je nutno odlišit od hypertenzního postižení, atletického srdce, od hypertrofie při chlopenních vadách – například u aortální stenózy nebo hypertrofii při vrozených srdečních vadách.

### Fyzikální vyšetření

Typickým poslechovým nálezem u obstrukční formy HKMP je „crescendo-decrescendový“ mid-systolický šelest parasternálně vlevo,

který vzniká na podkladě turbulentního toku v LVOT. Jeho intenzita se zvyšuje při snížení preloadu (při Valsalvově manévru, ve stoje) a snižuje při zvýšení preloadu (dřep). Nepropaguje se do karotid, což jej dobře odlišuje od šelestu u aortální stenózy. Můžeme pozorovat zvedavý úder hrotu, který je při hypertrofii posunutý laterálně.

Palpačně lze hmatat pulsus bisferiens, což je dvouvrcholová pulzová vlna s mid-systolickým poklesem mezi vrcholy. Časná složka je důsledkem rychlého vypuzování krve z levé komory a pozdní složka představuje zpětnou rázovou vlnu tepny.

V pozdějších fázích může docházet k běžným projevům srdečního selhání, jako jsou periferní otoky, zvýšená náplň krčních žil a snížení kapilární náplně.

## EKG

Téměř u všech pacientů s HKMP nacházíme abnormální EKG. U sarkomerické HKMP je na EKG typický obraz voltážové hypertrofie levé komory, deviace osy doleva, vyskytují se patologické Q kmity imitující stav po infarktu myokardu a denivelace ST-T úseku – mnohdy hluboké negativní vlny T, deprese či elevace ST. Časté jsou poruchy vedení a fibrilace síní. V rámci prognostické stratifikace a managementu prevence NSS je vhodné provádět dlouhodobý monitoring EKG k odhalení výskytu paroxysmů fibrilace síní a zejména komorových arytmií pomocí opakované holterovské EKG monitorace.

U fenokopii se mohou objevit další typické projevy, například zkrácení PQ intervalu a preexcitace. U pacientů s amyloidózou je specifikem paradoxně nízká voltáž zejména v končetinových svodech, která nekomunikuje s nálezem hypertrofie na zobrazovacích metodách, velmi často se vyskytuje fibrilace síní.

## Laboratorní testy

V určení závažnosti a prognózy HKMP nám pomůže určení markerů myokardiálního poškození – troponinu a kreatinkinázy, a srdečního selhání – NT-proBNP, dále vyšetřujeme i stupeň renálního a hepatálního poškození, případně poškození kosterního svalstva. Při dalším pátrání po příčině hypertrofie používáme specifické testy. Při podezření na amyloidózu je nezbytné vyšetření volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa a lambda a imunofixace ze séra a moči k vyloučení přítomnosti paraproteinu. Pro amyloidózu je patognomická i diskrepance mezi výraznou elevací natriuretických peptidů, kdy často vysoké hodnoty NT-proBNP neodpovídají tíži srdečního selhání. Typická je rovněž trvalá pozitivita troponinů. Pro vyšetření Anderson-Fabryho choroby použijeme jednoduchou metodu suché kapky k určení aktivity specifického enzymu alfa-galaktosidázy A, u žen je nezbytné doplnit molekulárně-genetické vyšetření. U Pompeho nemoci stanovujeme alfa-glukosidázu. Nedílnou součástí diagnostiky HKMP je genetické testování.

## Zobrazovací metody

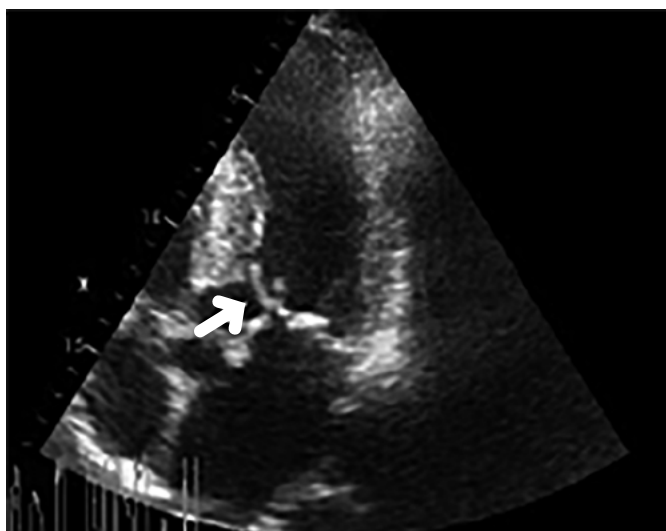
### Echokardiografie

Pro diagnózu HKMP je základem echokardiografické vyšetření, které odhalí typický fenotyp s obrazem hypertrofie stěn levé komory (LK), méně často i pravé komory. Hypertrofie bývá charakteristicky nejvý-

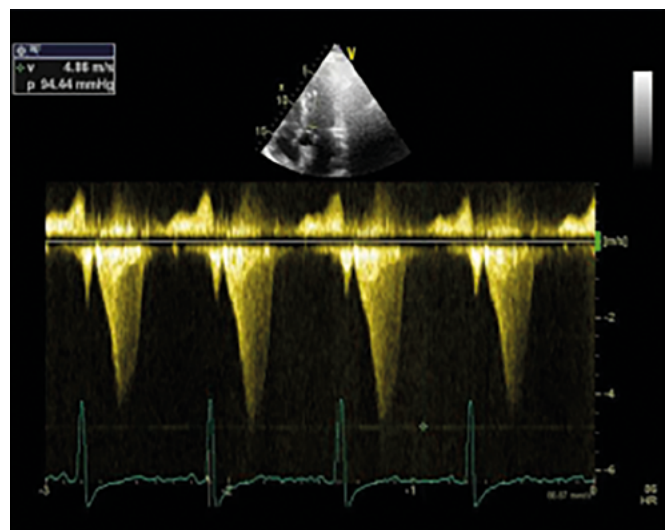
raznější na mezikomorovém septu (IVS), a to jak v bazální nebo střední části, hypertrofie může ale postihovat myokard také difúzně a vyskytují se i specifické typy s apikální hypertrofií. Typická je hyperkontraktilní LK, často se supranormální ejekční frakcí a malou dutinou, přítomny bývají vysoké plnicí tlaky v LK při diastolické dysfunkci. V pokročilých fázích onemocnění může být přítomna dilatace a systolická dysfunkce LK, za významnou dysfunkci je již považován pokles EF LK pod 50 %.

Echokardiograficky lze spolehlivě zhodnotit a kvantifikovat přítomnost obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (LVOT). Pokud je gradient v LVOT nad 30 mm Hg, jedná se o obstrukční typ hypertrofické kardiomyopatie (HOKMP). Obstrukce vzniká na podkladě hypertrofie bazálního septa zužující LVOT, hypertrofie papilárních svalů a přítomnosti systolického dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM) (Obr. 1). Dopplerovské zobrazení této dynamické obstrukce odhaluje gradient s pozdně systolickým vrcholem a křivka má specifický tvar „šavle“ (Obr. 2). Za významnou obstrukci, která v přítomnosti symptomů vyžaduje terapeutické řešení, se považuje gradient nad 50 mm Hg,

**Obr. 1.** Echokardiografický obraz systolického dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (systolic anterior motion – SAM) k hypertrofickému IVS



**Obr. 2.** Dopplerovské zobrazení dynamického gradientu ve výtokovém traktu levé komory při HOKMP typického tvaru „šavle“



u symptomatických pacientů s gradientem < 50 mm Hg se doporučuje provést zátěžové vyšetření. Gradient se zvyšuje při snížení preloadu nebo afterloadu (při Valsalvově manévru, ve stoje, při tachykardii, po nitrátech či pozitivně inotropních látkách). Vzhledem k SAM bývá přítomna excentrická mitrální regurgitace směřující pod zadní cíp mitrální chlopně. Dále může být nápomocné vyšetření globálního longitudinálního strainu levé komory (GLS). Jeho stanovení je prediktorem prognózy pacientů s HKMP, kde snížení longitudinální deformace myokardu je známkou vyššího rizika nežádoucích příhod (14). V současné době jsou některé echokardiografické parametry používány pro stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti.

Z fenokopii HKMP má na echokardiografii poměrně specifický obraz srdeční amyloidóza. Často bývá zesílen stěn obou komor, chloppenního aparátu i interatriálního septa. U wtATTR může být přítomna low-flow low-gradient aortální stenóza. V důsledku diastolické dysfunkce dochází k dilataci síní. Často se vyskytuje perikardiální výpotek.

Typickým nálezem je také významně snížená longitudinální kontraktilita LK při vyšetření tkáňovým dopplerem či M-mode (MAPSE). Při vyšetření GLS nacházíme typický obraz „apical sparing“ – zachovalé longitudinální deformace apikálních segmentů levé komory oproti jejímu snížení v bazálních segmentech LK (Obr. 3).

## Magnetická rezonance

Výsledek echokardiografického vyšetření je ve většině případů dostatečným pro klinickou diagnózu HKMP, vždy by však mělo k upřesnění diagnózy následovat došetření pomocí magnetické rezonance (MRI). Určení tkáňové charakteristiky myokardu pomocí MRI je neocenitelným prostředkem k rozeznání jednotlivých fenokopii HKMP. Pozdní sycení gadolinem (LGE) zobrazí rozsah a rozložení fibrózy myokardu či expanze extracelulárního prostoru, která kromě odlišné distribuce u různých fenokopii predikuje i prognózu pacientů; rozsah fibrózy je v současnosti jedním z pomocných kritérií v algoritmu predikce náhlé srdeční smrti u pacientů s HKMP. U sarkomerické HKMP obraz LGE kopíruje rozložení hypertrofie, u Anderson-Fabryho choroby je LGE v bazální až střední části inferolaterální stěny a nacházíme snížení T1 časů pro akumulaci glykosfingolipidů. U amyloidózy dochází k difúznímu či subendokardiálnímu LGE, ke zvýšení T1 signálu a při postkontrastním T1 mapování jsou známky vysokého extracelulárního objemu. U Danonovy nemoci nacházíme extenzivní LGE mimo střední části septa (15).

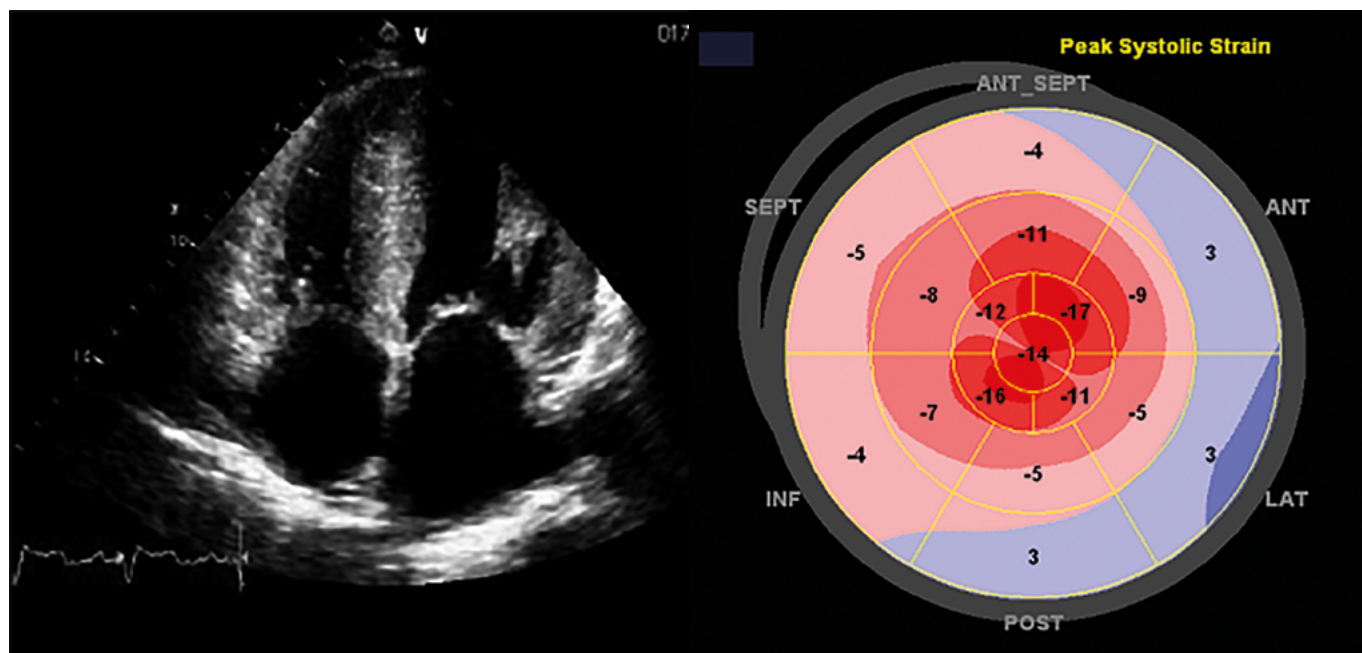
## Nukleární metody

Kostní scintigrafie má zásadní místo v diferenciální diagnostice amyloidózy. V případě normálního poměru volných řetězců kappa a lambda v séru a fyziologického nálezu imunofixace séra a moči můžeme považovat za vyloučenou AL amyloidózu. V algoritmu pak následuje provedení DPD-scintigrafie. Při výrazné akumulaci techneciem značeného bisfosfonátu v srdci (skóre dle Peruginiové 2–3) můžeme mít jistotu v diagnóze TTR amyloidózy. V opačném případě jde o jiný typ hypertrofie nebo amyloidózy – pokud přetrvává nejistota, je na místě doplnění endomyokardiální (případně extrakardiální) biopsie.

Inzerce



**Obr. 3.** Typický obraz kardiální amyloidózy. Hypertrofie obou komor a intraatriální septa, dilatace síní. Při vyšetření globálního longitudinálního strainu obraz tzv. *apical sparing*



### Endomyokardiální biopsie

U HKMP není v současné době endomyokardiální biopsie díky pokroku v neinvazivní diagnostice běžně indikovaná. Přesto má své místo v nejasných případech při diferenciální diagnostice fenokopií – pro průkaz a typizaci amyloidu, diagnostiku střádavých a zánětlivých onemocnění a v jiných specifických situacích.

### Genetické testování

Genetické testování je nedílnou součástí diagnostiky HKMP, protože značná část tohoto onemocnění je dědičně podmíněná. Doporučuje se u všech pacientů s potvrzenou diagnózou a jejich prvostupňových příbuzných. Má význam zejména pro plánování péče o rodinné příslušníky nemocného, ale pomáhá i v diferenciální diagnostice a přispívá ke správnému zacílení terapie.

HKMP je typicky autozomálně dominantní onemocnění, tj. s 50% rizikem přenosu na potomky. Přenos onemocnění je však ovlivněn variabilní expresivitou a neúplnou, často věkově vázanou, penetrancí. Záchyt příčinné mutace se pohybuje kolem 30–40 % pacientů, u familiárních forem až 60 %.

Příčinné mutace se vyskytují v genech pro sarkomerické proteiny, nejčastěji v genech pro myosin (MYBPC3, MYH7), méně často pro aktin (TNNT2, ACTC1) a další. Dosud bylo u HKMP identifikováno přes 1500 různých mutací na více než třiceti genech (16, 17).

Genetické testování pomáhá odlišit HKMP od jejích fenokopií, mezi něž patří například výše uvedené familiární fenokopie HKMP, metabolická onemocnění, malformační syndromy či neuromuskulární onemocnění.

I v případech, že není u pacienta nalezena dosud známá mutace, je vzhledem k dědičnému charakteru onemocnění doporučen klinický screening prvostupňových rodinných příslušníků pacienta (především EKG a echokardiografie) ve dvou až pětiletých intervalech.

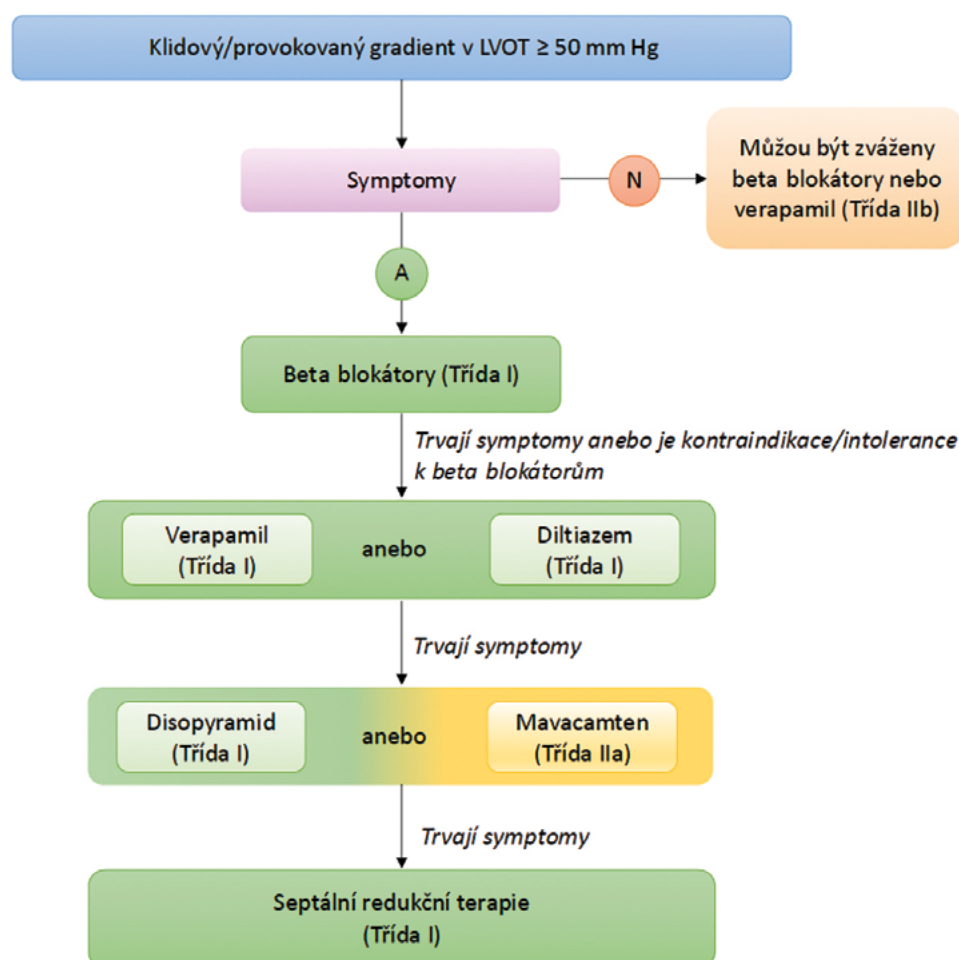
### Terapie

V posledních letech se objevují nové možnosti cílené terapie pro některé specifické etiologické příčiny HKMP, což klade důraz na pečlivou diferenciální diagnostiku. V indikaci a volbě terapie zohledňujeme přítomnost obstrukce v LVOT, symptomy srdečního selhání nebo přítomnost arytmií. Velmi důležitá je riziková stratifikace a prevence NSS, která je založena na implantaci ICD.

### Obstrukce v LVOT

K terapii symptomů u pacientů s obstrukcí v LVOT v prvním kroku nasazujeme léky s negativním inotropním účinkem, nejčastěji beta-blokátory, případně verapamil nebo diltiazem, v zahraničí je dostupný disopyramid. Pokud nedojde k dostatečnému efektu terapie, případně nemožnosti uptitrace pro špatnou toleranci (bradykardie u beta-blokátoru, městnání u verapamilu), je nově indikována cílená specifická terapie, kterou jsou inhibitory srdeční myozinové ATPázy (mavakamten), který je relativně nově v ČR registrován. Tyto léky snižují tvorbu vazeb mezi aktinem a myozinem, a tím snižují hyperkontraktilitu, zlepšují relaxaci myokardu a snižují energetické nároky myokardu. Přidáním mavakamtenu ke stávající terapii obstrukční formy HKMP u pacientů ve třídě NYHA II až III s ejekční frakcí LK  $\geq 55\%$  dochází k významnému poklesu gradientu v LVOT, zlepšení ve funkční třídě NYHA, poklesu kardiomarkerů a méně často pacient dospěje k indikaci invazivního výkonu. Před zahájením terapie se vyšetřuje genotyp CYP2C19 a u pomalých metabolizérů se začíná s nižší dávkou (a i maximální dávka je nižší – 5 mg). Léčba se titruje za echokardiografických kontrol dle obstrukčního gradientu a EF LK, při jejím poklesu  $< 50\%$  či poklesu gradientu v LVOT  $< 20$  mm Hg je nutno léčbu přerušit či snížit dávku, po opětovném nárůstu lze znovu zahájit. Je potřeba mít na zřeteli lékové interakce s induktory nebo inhibitory CYP2C19 a CYP 3A4. Další podobnou molekulou ve třídě inhibitorů myozinové ATPázy je aficam-

Inzerce

**Tab. 1.** Terapeutický algoritmus HOKMP dle Guidelines pro management kardiomyopatií z roku 2023. Upraveno dle (18)

ten, který má rovněž data z řady klinických studií. Jeho výhodou je nižší riziko snížení EF LK a méně lékových interakcí. Dle nejnovějších poznatků vykazuje příznivé výsledky i u pacientů s neobstruktivní HKMP (18).

U pacientů s obstrukcí v LVOT se nedoporučuje podávat digoxin, vazodilatační inhibitory kalciových kanálů, nitráty a inhibitory fosfodiesterázy.

Dalším krokem v případě nedostatečného efektu farmakoterapie je septální redukční terapie. V Evropě včetně ČR se nejčastěji provádí alkoholová septální ablace (ASA), kdy se aplikací 96% alkoholu do vhodné septální větve koronární tepny vytvoří nekróza a následně vznikající jizva bazální části IVS, čímž dojde ke zmenšení gradientu v LVOT. Chirurgická septální myektomie, která se provádí v našich podmínkách méně často než např. ve Spojených státech amerických, spočívá v odstranění části bazálního septa. V případě výrazné nitrokomorové obstrukce se rozšiřuje distálně k bázi papilárních svalů a bývá doplněna plastikou předního cípu mitrální chlopně. Obě metody mají velmi dobrý dlouhodobý přínos ve zlepšení symptomů i prognózy. Nejčastějšími komplikacemi je blokáda AV uzlu a blokáda Tawarova raménka, vzácně defekt komorového septa. Mortalita výkonů je ve specializovaných centrech pod 1 %.

Pokud je anatomie septálních větví nevhodná k ASA a ani jiná standardní léčba (inhibitory srdečního myosinu, chirurgická myektomie) není možná, experimentálním terapeutickým postupem může být endokardiální radiofrekvenční ablace hypertrofického septa (ERASH).

Od implantace dvoudutinového kardiostimulátoru s indukcí umělé apikální preexcitace, a tím zmenšení vyklenování IVS se v současnosti ustoupilo a zůstává vyhrazena pouze pro velmi specifické indikace, a to například u jedinců s indikací k implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru z primární prevence náhlé srdeční smrti nebo k implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru k léčbě bradykardie u pacienta se symptomatickou obstrukční HKMP.

### Arytmie

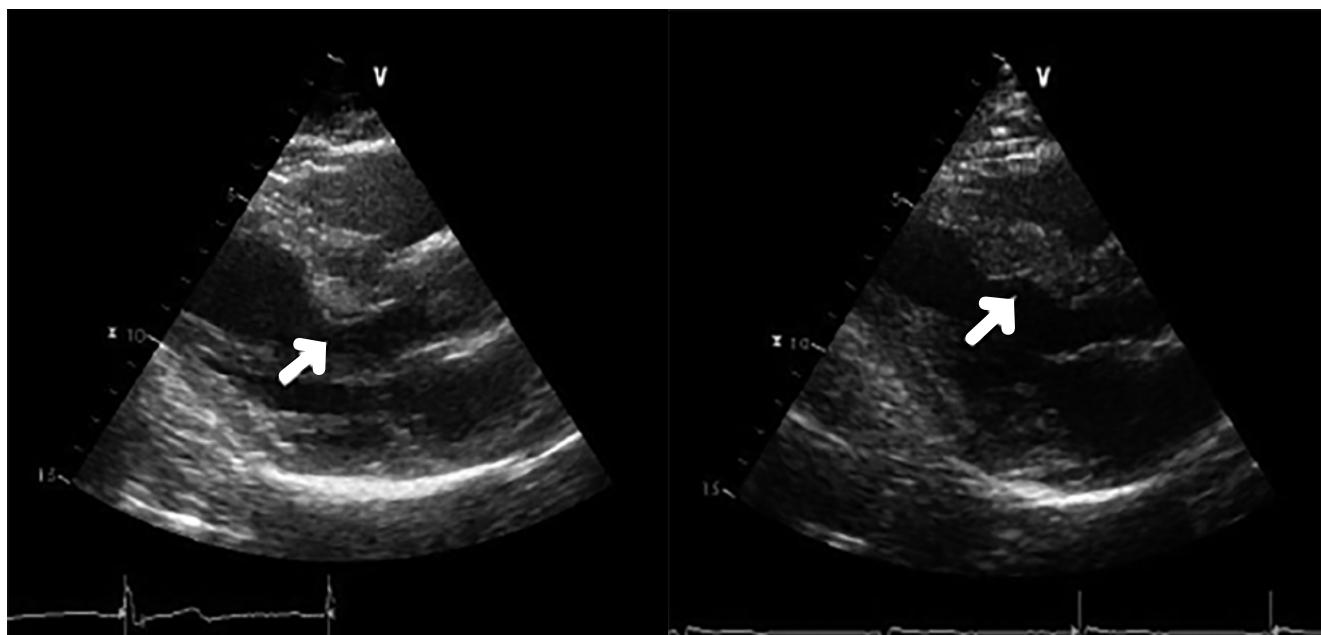
Velmi častou arytmií u HKMP je fibrilace síní a tyto pacienti by měli být antikoagulováni vždy bez ohledu na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre. Pokud lze, je vhodné upřednostnit kontrolu rytmu použitím amiodaronu, případně indikovat radiofrekvenční ablací.

Dále jsou tyto pacienti náchylní ke vzniku komorových arytmií, k jejich prevenci lze použít beta-blokátory, amiodaron nebo sotalol. Dopad této léčby na snížení rizika NSS však nebyl doložen.

### Prevence náhlé srdeční smrti (NSS)

U všech pacientů s HKMP je nutno stanovit riziko NSS. Vyšším rizikem NSS jsou zatížení především mladší pacienti s výraznou hypertrofií a obstrukcí LVOT. Kalkulátor dle doporučení Evropské kardiologické společnosti zohledňuje hodnoty jako věk, maximální tloušťka stěny LK,



**Obr. 4.** Echokardiografické zobrazení bazálního IVS před a po provedení alkoholové septální ablace

gradient v LVOT, anamnézu synkopy, výskyt komorové arytmie nebo náhlé úmrtí v rodině. Dle vypočteného skóre lze zvážit implantaci ICD v primární prevenci. Při rozhodování hrají roli další faktory jako pokles EF LK, přítomnost apikálního aneuryzmatu či rozsáhlé LGE na MRI. U pacientů po srdeční zástavě či setrvalé komorové tachykardii je ICD jasně indikováno v sekundární prevenci.

### Srdeční selhání

U pacientů s diagnózou HKMP dochází vzhledem k diastolické dysfunkci k projevům srdečního selhání a léčba zapadá do běžných rámců terapie srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. Recentně byl u pacientů s HKMP v retrospektivním pozorování doložen dobrý efekt inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), a to jak ve snížení celkové mortality, zlepšení výkonnosti, kvalitě života a snížení počtu hospitalizací. Bylo prokázáno, že podávání SGLT2i u těchto pacientů nezvyšuje riziko hypotenze či synkop (19).

Pokud dojde k progresi nemoci do terminálního srdečního selhání a pacient splňuje indikační kritéria, může být kandidátem srdeční transplantace.

### Specifická léčba u vybraných fenokopii HKMP

V současnosti je k dispozici široká škála specifické léčby u jednotlivých fenokopii HKMP. U amyloidózy terapie závisí na typu amyloidu – v terapii ATTR kardiomyopatie je v posledních letech k dispozici tafamidis, stabilizér tetrameru transthyretinu, který zabraňuje jeho ukládání ve tkáních. Celá řada dalších preparátů je ve finální fázi testování či schvalování před jejich zavedením do klinické praxe. Pacienti s vATTR bývali kandidáty transplantace jater nebo kombinované transplantace jater a srdce. Moderní terapeutické přístupy tuto potřebu však výrazně redukuje. Léčba AL amyloidózy je primárně hematologická, nicméně limitujícím faktorem prognózy pacienta je kardiální postižení, a proto

terapie probíhá v úzké spolupráci s kardiologem v řešení srdečního selhání, arytmií a dalších komplikací.

U Anderson-Fabryho choroby je k dispozici jak přímá substituce enzymů intravenózně (enzymová substituční terapie), tak u specifických mutací chaperonová terapie, kde chaperon funguje jako stabilizátor správné konfigurace enzymu AGALA. Naděje jsou vkládány do genové terapie, což je vpravení genu zodpovědného za správnou tvorbu enzymu AGALA.

U Pompeho nemoci se taktéž uplatňuje enzymoterapie.

### Prognóza

Prognóza pacientů s HKMP je relativně dobrá a mortalita se v zásadě neliší od běžné populace. Nedoporučuje se vrcholový sport, byť přístup k restrikci fyzické zátěže je méně striktní než tomu bylo v minulosti. V riziku nežádoucích příhod jsou pacienti s vysokým gradientem v LVOT, nejčastějším podkladem NSS jsou komorové arytmie. Tyto nemocné je proto potřeba pravidelně sledovat a přehodnocovat riziko NSS, přičemž skórovací systémy podléhají neustálému vývoji, stejně tak jako vyšetřovací a terapeutické metody. Prognóza u fenokopii HKMP je odlišná dle etiologie a závisí nejen na tíži kardiálního postižení, ale také na rozsahu postižení dalších orgánů.

### Závěr

HKMP je relativně častým onemocněním, se kterým se každodenně setkáváme v běžné klinické praxi. V posledních letech se objevily zásadní pokroky v diagnostice tohoto onemocnění. Naprosto nezbytnou se stala diferenciální diagnostika možných specifických příčin, která je předpokladem využití specifické cílené terapie. Jde o velmi komplexní a náročný proces, který si vyžádal vytvoření sítě kardiomyopatických center disponujících širokým spektrem diagnostických metod, přítomností erudovaného personálu a také oprávněním k preskripci specifické léčby.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
2. Massera D, Sherrid MV, Maron MS, et al. How common is hypertrophic cardiomyopathy... really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA. *Int J Cardiol*. 01. júl 2023;382:64-7.
3. Cui H, Schaff HV, Lentz Carvalho J, et al. Myocardial Histopathology in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(17):2159-70.
4. Mahmood M, Raman B, Chan K, Sivalokanathan S, et al. Right ventricular function declines prior to left ventricular ejection fraction in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1):36.
5. Abbasi M, Ong KC, Newman DB, et al. Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy: Many Faces. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024;37(6):613-25.
6. Krams R, Kofflard MJM, Duncker DJ, et al. Decreased Coronary Flow Reserve in Hypertrophic Cardiomyopathy Is Related to Remodeling of the Coronary Microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3):230-3.
7. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):186-97.
8. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovascular Research*. 2022;118(18):3517-35.
9. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217-22.
10. Brignole M, Cecchi F, Anastakis A, Crotti L, Deharo JC, Elliott PM, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *International Journal of Cardiology*. 2023;370:330-7.
11. Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):77.
12. Periorbital purpura of AL amyloidosis | Rheumatology | Oxford Academic [Internet]. [cit 13. január 2025]. Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/3/1165/5908046>.
13. Argiro' A, Zampieri M, Mazzoni C, Catalucci T, Biondo B, Tomberli A, et al. Red flags for the diagnosis of cardiac amyloidosis: simple suggestions to raise suspicion and achieve earlier diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23(8):493-504.
14. Yang Y, Wu D, Wang H, Wang Y. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(12):1184-91.
15. Fadl SA, Revels JW, Rezai Gharai L, Hanneman K, Dana F, Proffitt EK, et al. Cardiac MRI of Hereditary Cardiomyopathy. *RadioGraphics*. 2022;42(3):625-43.
16. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. február 2019;12(2):e002460.
17. Wijner PJM, van der Velden J. Mutation-specific pathology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in patients, mouse models and human engineered heart tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(8):165774.
18. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503-626.
19. Aglan A, Fath AR, Eldaly AS, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Mortality in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Advances*. 2024;3(3):100843.